



TITLE:

蛋白質単体、蛋白質集積体の構造形成(第38回物性若手夏の学校(1993年度),講義ノート)

AUTHOR(S):

永山, 国昭

CITATION:

永山, 国昭. 蛋白質単体、蛋白質集積体の構造形成(第38回物性若手夏の学校(1993年度),講義ノート). 物性研究 1993, 60(5): 537-551

ISSUE DATE:

1993-08-20

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/95146>

RIGHT:

物性若手夏の学校 (1993年) 生物物理講義概要^{註1}

「蛋白質単体、蛋白質集積体の構造形成」

東京大学教養学部

永山 国昭

§ 1 生体系の定義

生体は大腸菌から人間にいたるまで実に複雑な多体系である。この複雑なシステムに対し多くの先達は構造の成り立ちについて種々の定義を試みてきた。抽象度の高いものから具体的なものまで多岐に亘るがその中からいくつか典型的なものを拾って見た。

ダーウィン進化系の三要素 (M.アイゲン、「自然とゲーム」より)¹⁾

- 1) 代謝、
- 2) 自己複製、
- 3) 突然変異

これは進化分子工学の進展により更に次の五要件へと精密化されている (伏見譲)²⁾。

- 1) 物質、エネルギー、情報の交換を行う開放系
- 2) 自己増殖を行う系
- 3) 突然変異による変化の許容
- 4) 進化適応度 (ポテンシャル) の地形が調節されている系
- 5) 遺伝子 (遺伝形質) と遺伝子産物 (表現形質) を結びつける個性性の確立

これらは遺伝という生物独自の性質を前面に出しており、その概念の多くは物理から遠い、すなわち物理の対象になりにくいという印象を持つだろう。

一方現生物を化学反応の進化したものとする考え方から、化学的な定義も可能である。そしてその内容は極めて具体的かつ豊富である。

化学系としての生体系 (E.スコフェニル、“Anti-chance”より)³⁾

- 1) 巨視的な系 (100兆×100兆個の原子数)
- 2) 複雑な化学反応ネットワーク (代謝の普遍性)
- 3) 少数の元素 (C, H, N, O, P, S) が素材
- 4) 反応の舞台は水中または水の界面 (生物重量の60~70%が水)

^{註1} 当日に使用したテキストを「物性研究」の読者向きにかなり書き直した。

5) 基本分子は30個

20種アミノ酸、5種の核酸、2種の糖、2種のアルコール、1種の飽和脂肪酸

6) 基本的構造単位は4種（前駆体を含め下記の分子と水分子で99%の重さをしめる）
蛋白質、DNA、多糖類、リン脂質

7) 化学反応は酵素により調節されている

8) 生物の情報は“運動”ではなく“構造”に蓄積されている

9) 非平衡開放系（基礎新陳代謝がエネルギー／物質の不断の流れを示している）

10) 駆動力はATPのようなリン酸の結合解離に伴う化学エネルギー

11) 代謝と生物個体の構造単位は細胞（人間で約1兆個の細胞）

12) 比較的少数の細胞種（約100）

13) 細胞内外における膜構造の普遍（ $0.1\mu\text{m}$ から $100\mu\text{m}$ の体細胞）

14) 遺伝暗号の普遍性（母性遺伝するミトコンドリアには例外がある）

生きていることをエネルギー流、運動等の生物活動と捉える向きには上で揚げた要件の8)は不可解かもしれない。しかし極低温生物学の実験から、大腸菌は無論、小さな昆虫程度なら氷らせてても死なず、永久保存がきくことが分かっている。これは生物の情報が“運動”や“散逸系”ではなく“構造”に保持されていることを示唆する。人間を氷らせて永久保存がきかないのは瞬間的な凍結と解凍技術がないからである。細胞中の水は急速凍結（ 10^4K/sec ）で非晶質氷にしない限り、氷状態になると細胞自身を破壊する。

次に物理学者の見た生物のピクチャーについて述べる。これは化学的ピクチャーに比べると大変具体性が乏しく、内容が少ない。

生物系の物理的特性（F. E. イエーツ、“Self-Organizing Systems”より）⁴⁾

- 1) 既存の物理法則に全ての時空スケールで従う。新しい物理原理は生命のダイナミズムから生まれない。
- 2) 生物の階層構造は下位の（原子的）要素相互作用とそれによって生まれる上位の（官僚的）組織機構からなる。各階層レベルは“構造”の創発に伴う独自の規則を持つ。
- 3) 歴史的、進化的、情動的側面は物理の外側の領域である。
- 4) 生体系は決して反熱力学的でも反エントロピー的でもない。生体系の秩序度はエントロピー的に見ればむしろ石（固体）より小さい。その特徴は秩序の量でなく、質（特殊化）にある。
- 5) 遺伝暗号は物理的基礎を持たない。それは物理ではなく言語のようなシステムの性質である。
- 6) 生体系は平衡から離れているが、対流に見られるような極端非平衡ではなく、平衡近傍にあり、定常系として存在する。構造の安定性は速度論的理由、すなわち平衡へ

の緩和がポテンシャルバリアーで押しとどめられていることによっている。

§ 2 2つの工学系

以上生命をどう捉えるかは分野により相当開きがあることが分かる。また生命観ほど時代思潮と深く結びついた観念も少ない。こうして見ると生命観は正しさの基準ではなく、各人にとっての有効性の基準ではかる方が都合良いのかも知れない。現在、物質から生命、更に社会に亘る広い分野で、“複雑さの物理”が打ち立てられようとしている⁵⁾。この流れの中で生物を見ると生体系はナノメートルスケールの世界に展開する「生物の(自律的)工学系」であるという新しい視点、基本理念が生まれる⁶⁾。

問題は、複雑度が同程度と考える二つの系を比べることにある。物質は最も複雑なものでも高分子、ゲル、セラミック程度の複雑であり、生物と同程度の複雑さを持っていない。一方今東京という都市を百分の一に縮めたらどうなるか。これは極めて複雑な対象に違いない。あなたなら約50cmとなったその都市の仕組みをどう研究するだろうか。きっと生物学と同じようなアプローチを取るに違いない。形態学から入り、町、建物、交通網、人等を同定しその動態を観察するに違いない。そしてそれらの構造、機能、働きを見ていくと技術を主軸にした工学の体系があると気づくに違いない。50cmに縮まった都市の物理学はきっとその工学系を対象とするだろう。生物体を「生物の工学」系と呼ぶのはそうした対比からである。確かに表1のように両者はまず機械的要素として多くの類似物を持つ。対比をさらに進めるため生物の階層構造に対応した工学の諸分野の階層を表2に載せた。無論、工学には表2に載らない他の多くの分野がある。例えば電子工学、航空工学、原子力工学等々がある。これらの「人間の工学」の多彩と複雑さは総体として「生物の工学」のそれを数段凌ぐものである。生物には何と言っても起源を「分子の化学進化」に持つという強い制約がある。

表1 2つの工学系の機械要素の比較

生物の工学	人間の工学
微小管、繊維	支柱、ケーブル
細胞壁、外骨格	枠組
ベン毛モータ	交流モータ
筋肉すべり機構	クランク、カム
アロステリック変位	差動ギア
小胞、細胞	容器、タンク
微小管、血管	輸送ダクト
原形質流動、セン毛、心臓	ポンプ、送液
酵素	触媒、はさみ
蛋白質-基質結合	のり、クランプ
抗体、分子認識	分別吸着、選鉱

表2 生体系と工学系の比較

生体系	工学系
分子 生体高分子（蛋白質） 超分子 細胞内器官 細胞 心臓-循環器 肝臓 脳-神経網 人体	部品 道具、単純機械 機械システム 建物 大型プラント、工場 輸送機関-道路 ゴミ処理工場、各種発電所 コンピュータネットワーク 都市

最後に二つの工学は表面的類似のみならず、その工学原理も同じであることを示そう。表3に工学における最も重要な考え方とその展開を示した。工学的にモノを作るということは自然法則を前提とし、境界条件（工作機械、手順、設計図）を色々いじることを意味する。例えばLSIの作成を見ると、多くの物理化学的過程と加工過程を含むが、工程全てを外部から云わば実験条件のように準備しなければならない。このような外部与件としての非平衡性の維持（エネルギー消費）が工学の特徴である。この特徴は無論生物（自然）の工学にも見られる。ただし生物の場合は境界条件や非平衡性の維持を外側からの手ではなく、個体内で自律的に作らなければならない。生物階層のあるレベルにおける構造が下位レベルに対し意味を持つのはこの場合なのである。

表3 工学原理の展開

工学における二重制御=科学法則 (自然法則) + 技術要件 (境界条件)		
--	--	--

	生物機械	工学機械
自然法則	・力、エネルギー、クーロン力、拡散力 (表面力)	機械力、電力
境界条件	・素材 ・設計仕様 ・環境	物質（材料） 設計図（人間） 装置、工場
	分子 遺伝子（DNA） 細胞、生態系	

力学系は物理を考えるよい規範である。それは法則の本体である運動方程式と外的与件としての境界条件、初期条件よりなりたっている。運動方程式が解かれると運動の軌跡が与えられる。その1対1対応が明確である所から、私達は運動生成の本体は基本法則として

の運動方程式にあると考える傾向がある。しかしカオス力学系や区間力学系のように外的与件としての境界条件や初期条件の方がより軌跡にとって本質的と見える場合もある。ところで機械工作のような工学になると、力学法則が具体的にどこに使われているのかますます見えなくなる。工作手順などというのはこの意味で法則本体というより束縛条件(境界条件、初期条件)の変形の連続である。物理は運動方程式に、工学は境界条件、初期条件に重きを置くというのが私の偏見である。その偏見で次に生体系の物性物理を考えて見たい。

§ 3 物性物理と生体系

弱電磁統一理論でノーベル物理学賞をもらったS. グラシヨールはSSC(超伝導高エネルギー加速器)の推進役の一人だが、その推進理由に物性物理などの諸物理分科には自然法則に新しいものはなく、素粒子物理ほど基本的でないとしている。これはニュートン力学的決定論を信奉する物理屋の典型的考え方の一つである。一個の細胞の働きは、 10^{15} 個程の連立シュレーディンガー方程式で解けると考えるわけである。こうした考えに思想的にも政治的にもまっこうから対抗するのが、多数の要素で構成された凝縮系を扱う物性物理である。複雑なシステムを扱う物性物理では、巨視的性質全てを構成要素の振る舞いに帰着させられないと考える。新しい「X」の物理と呼ばれるものはこの要素に還元できない系独自のモデルから生まれる。それは定性的かつ現象論的な巨視的レベルの新概念とその定量化である。

要素全てを考慮していたのでは、余りにも膨大な情報を、対象に応じ、圧縮し、複雑さを低減し、数少ない重要な(何を重要とするのかの判断に、実は導くべき巨視的系の結果が前提となることが多い)パラメータを抽出することが、物性物理の定式化となる。要素の基本法則を重要とするか、システムの特徴である、束縛条件(境界条件、初期条件)、構造等を重要とするかはこのように同じ物理でも分野ごとに大きく異なるのである。生体系の物理は当然後者の方法論を取ることが暗黙の前提となる。現在物理はその対象を要素が多く、かつ要素間の相互作用が複雑な系(生体系はその極限)に広げている。そして非平衡系の多数の準安定相の間に発生する秩序を追い求めている。単純なものから複雑なものへと対象を広げると、私達には対象の階層性が見えてくる。次にその階層性について吟味しよう。

まず生物の階層性を物質世界における複雑化の延長上に捉え、進化を軸に再構成すると次のようになるだろうか。

分子→生体高分子→超分子→単細胞生物→多細胞生物→個体→個体群
 ① ② ③ ④ ⑤ ⑥

生物は幸い、進化の時間を個体の生物的階層構造に凍結させており、一個体における

形態的な階層性：分子 → 生体高分子 → 細胞内器官 → 組織、器官 → 個体が対応する。一方生物の複雑化と軌を一にする多様化を前面に出せば、系統的な階層性：遺伝子 → 核 → 細胞 → 個体 → 個体群 → 科 → 門でも良さそうである。しかし形態的、系統的階層性は共に複雑化の背後にある自己統合、すなわち個性性を考慮していない。したがって対象本来の階層というより、私達の見方である。

前述した階層の中から物性物理に素材を提供する分野を考えよう。

①分子から生体高分子へ

複雑な構造を直接扱い、複雑性の定量化を行う。蛋白質、DNA等の非周期秩序構造の構成原理を明らかにする。物性物理のテーマとしては、蛋白質構造の階層性をアミノ酸の相互作用の質と量から導き出す必要がある。

②生体高分子から超分子へ

超分子の構造構成原理を蛋白質構造や膜構造を軸に明らかにすること。またその動きを分子機械と捉え動作原理を抽出すること。シミュレーディンガーが「生命とは何か」⁷⁾で提出したいくつかの課題のうち、この部分についてはまだ答えが出ていない。云々ゆる分子機械が等身大の機械とどのように異質なのか見極める必要がある。通常の機械を、単に百万分の一に縮めたのでは機能しない世界であること（ゆらぎと統計性）を、スケールの問題として物理的に明らかにしなければならない。筋肉の最小モデル、プロトンポンプ、ペン毛モータ、イオンチャネル等の分子機械については、まず分子レベルでの入出力関係を明らかにし、次にその分子論を物理化学で展開することである。

③超分子から単細胞生物へ

まず個体維持の立場から代謝について物理化学的考察が必要である。生化学の代謝の概念的図式を、一細胞中に実際に当てはめ、定量的に追求する必要がある。その上で生物特有の開放系の非平衡化学熱力学を展開する。また単細胞の種々の機能（運動、行動、分裂）を生物現象として精密に記述し、最終的にそのメカニズムを超分子、生体高分子の言葉で定式化する。

新しい構造にはその構造を支える特異的な力を考えるのが物理学の典型であった。分子では分子間力が主だが、高分子、超分子の集積体としての細胞ではどうであろうか。等身大の世界の機械力に替わるものとして表面力（超分子間、生体高分子間）⁸⁾から作られる特異的な力を考えたいのだが（横毛管力）⁹⁾。細胞内構造の構成原理については、要素間の力そのものが未知であり、蛋白質の構成原理に比べはるかに研究が後れている。

④単細胞生物から多細胞生物へ

生物現象の主要部分のほとんどが含まれる。生物個体が多様化、複雑化、自己統合という異なるベクトルを同時に実現しているのは驚異であるが、背景に発生（＝分化＋増殖）

現象がある。特定のモデル生物を用い、細胞系譜と、その遺伝子スイッチ、トリガー機構が明らかにされなければならない。生物物理としてはその知識をもとに、多細胞として統合化されるために必要な細胞間相互作用を研究し、構成原理を打ち立てたい、また自己組織化研究も重要となる。工学における一般システム概念の物理的基盤をモデル生物に見出す必要があろう。プリゴジン流の複雑系の特性表現と散逸構造による自己組織化論は、このレベルではほとんど無力だろう¹⁰⁾。複雑な系が、誤りとか外部からの攪乱を受けつつも安定に自己創出するモデル¹¹⁾がほしい。

以下講義の主テーマである蛋白質システムについてその構成原理を詳述したい。これについてはすでに多くの研究があり、上述の①と②の研究分野は成熟期に向かっていると言っている。

§ 4 蛋白質分子系の構造と力 (I) -蛋白質単体-

蛋白質はアミノ酸を決まった順序で一次元的につなげた高分子である¹²⁾。アミノ酸は20種あり、例えば、アミノ酸100残基でできた蛋白質は 20^{100} の中から1つ選ばれた配列を持つ。この蛋白質の情報はアミノ酸の配列空間で $\log_2 20^{100} \cong 400$ ビットである。一方、蛋白質の構造は各原子の座標のあいまいさ(0.1Åのゆらぎ)を考慮して5000ビット(座標精度5ビット×重原子数1000)の情報を与えれば定まる。この両者には一ケタ程の情報の差がある。遺伝子が指定しているのは間違いなくアミノ酸配列のみである。しかし生体系はそれがユニークな巨大分子を作ることを知っている。この溝を埋めるのが云々ゆる蛋白質構造の水中における(自由)エネルギー最小則(Anfinsen dogma)¹³⁾である。このドグマのもとに過去30年膨大な蛋白質の構造化学、構造物理が研究され、その構成原理はほぼ分かってきた¹⁴⁾。構造はアミノ酸間の相互作用とアミノ酸と水の相互作用によって定まっているといつてよい。無論両者の相互作用の根源はクーロン相互作用が種々に変形した分子間力である。特筆すべきは通常化学結合に関与する共有結合力は蛋白質の一次構造に組み込まれ、力というよりはむしろ構造という境界条件として作用することである。立体構造形成に重要な分子間力はしたがって物理結合に関与する弱い相互作用である。弱い分子間力の一般的分類は表4のようになる⁸⁾。

表4 分子間力の種類

	無荷電分子	荷電分子	極性分子
無荷電分子	van der Waals力は荷電、極性に関係なく全ての分子間に働く近達引力		
荷電分子	イオン-無荷電分子 イオン-溶媒分子	イオン-イオン 荷電分子-荷電分子 電荷移動力	
極性分子	双極-誘起双極子	イオン-双極子	双極子-双極子
特殊な相互作用	水素結合、疎水性相互作用、親水性相互作用		

これらの力は無論分子間距離に依存するが、この大きさは最大でも10Kcal/molを越えない（荷電分子間相互作用は真空中では100Kcal/molの強い相互作用だが、水中では小さい）。また特殊な相互作用は全て水と水素に参与している。そしてこの特殊性は全て水素および水の原子量、分子量が小さい、従って半径が小さいということに由来している（電子が特殊なのはまさにこの故であることを量子力学で習った）。

実際の蛋白質の立体構造エネルギー計算では更にアミノ酸と1次元鎖という境界条件を全面的に利用して、構造化ポテンシャルを次のように与えている（Scheraga, Karplus et al.）^{15~17)}。

$$V = V_r + V_\theta + V_\phi + V_{el} + V_{vdw} + V_{hb} \quad (1)$$

V_r ：共有結合距離ポテンシャル、 V_θ ：共有結合角ポテンシャル

V_ϕ ：共有結合まわりの束縛回転ポテンシャル、 V_{el} ：静電ポテンシャル

V_{vdw} ：van der Waalsポテンシャル、 V_{hb} ：水素結合ポテンシャル

直交座標系を用いる云々ゆる分子動力学計算CHARM（Karplus et al.）¹⁶⁾では上式を用いて蛋白質構造ポテンシャルの極小化やゆらぎ挙動を見る。一方結合長（ r ）、結合角（ θ ）を固定して、分子の内部座標（二面角 ϕ ）を用いるECEPP（Scheraga）¹⁵⁾では V_r 、 V_θ を省略する。二面角系は直交座標系に比べ自由度の数は1/7に減る。但し V_{el} 、 V_{vdw} 、 V_{hb} 等のポテンシャルは距離の関数で与えられるため、常に二面角 \leftrightarrow 直交座標の変換が必要となる。

（1）式と表4を比べると分子間力が大変異なる形式で評価されていることに気づく。双

極子間相互作用などは(1)式では全て点電荷の寄与として V_{el} の中に取り込まれているためである。これは蛋白質がユニークな固体的構造を取り、かつ内部に水分子をほとんど含まない特殊性のためである¹⁸⁾。もちろん蛋白質表面は水に接触しており従って水と相互作用している。この寄与は大変重要である。

水の存在を全面に出すと(1)式には更に2つの項が加わる。 V_{el} の中味に荷電官能基間のクーロン相互作用をつけ加えること。そして新しく V_{sol} という水和エネルギーの項をつけ加えること。

$$V_{水中}=V+V_{sol} \quad (2)$$

一般に水を考慮する場合、分子動力学法では水分子を蛋白質構成原子数の10倍以上加えなければならず計算量は膨大になる。ECEPPでは V_{sol} は水との接触面積と、経験的に求めた原子水和エネルギーパラメータとを用いて単純な加成則で求められる¹⁸⁾。

V 、もしくは $V_{水中}$ の具体的な形と蛋白質1次構造(アミノ酸配列)が分かればともかく1つの立体構造に1つのポテンシャルエネルギーが対応する。これで原理的にはAnfinsen dogmaを計算機の中で実行する手順が整ったことになる。しかし現実にはエネルギー極小化をランダムコイル状態から実行した蛋白質の例はない。現在最高速の計算機的能力(10G Flops)より、6ケタ速い能力が要求されるためである。またAnfinsen dogmaは自由エネルギー最小化原理であり、 $V_{水中}$ に加えて更に運動エネルギーとエントロピーを考慮しなければならない。これら二つの付加項は共に蛋白質の安定構造付近での構造ゆらぎに関係している。 V で定まる構造ポテンシャル面の形状と温度がそのゆらぎを決定しているので、原理的には V が分かればよいのだが、ゆらぎが大きければ、膨大な計算を必要とする¹⁹⁾。エントロピーを含む真の自由エネルギー最小化には現行の計算機の百万倍以上の能力が要求される。現在の計算機の性能向上から見て構造化ポテンシャルの最小化は2010年、自由エネルギーの最小化は2040年に実現すると見られている。

蛋白質は人工合成高分子と異なり、ランダム構造の統計アンサンブルではない。ユニークな構造を持っている。構造の特異性は進化の歴史の中で選別されたものであり、統計力学的思考を受け付けられない所がある。実際アミノ酸の可能な全ての配列(例えば100残基では $20^{100} \approx 10^{130}$)について、その内どの程度がユニークな構造を作り得るのかについてまだ結論がでていない。現存する100残基程度の蛋白質の総数は小さな変異(アミノ酸置換)まで考慮すると生物種総数に構成蛋白質種を掛けた程度($10^7 \times 10^4 = 10^{11}$)と思われる。現在蛋白質工学では構造を保持する範囲で、人為的な蛋白質を次々に作っている。その際可能な変異の範囲が個々の蛋白質につき 10^{30} 程度可能²⁰⁾としても $\sim 10^{40}$ が存在可能な蛋白質総数であろう。この数は 10^{130} に比べ完全に無限小である。すなわち無作為にアミノ酸を選

¹⁸⁾ 媒質中で定義される分子間相互作用はpotential of mean forceであり、自由エネルギーの一種である。その意味で量子力学で定義されるポテンシャルと異なる。

び100個つなげた人工蛋白質がユニークな構造を取る確率は約 10^{-90} ということになる。この計算はかなりいいかげんな前提（現存する蛋白質の周辺以外にユニークな蛋白構造はない²⁰⁾）のもとに行ったものだが、蛋白質のde novo設計の経験から、ほとんどの人工蛋白質がrigidな構造を持たない所を見ると²¹⁾、正しいと考えられている。言ってみれば蛋白質は可能なアミノ酸高分子の中の特異点であり従来の物性物理の対象を越えているというわけである。計算機による構造シミュレーションが信じられないくらい時間がかかるのは蛋白質が物理的ルールによる情報圧縮を許さない実在だからであろう（近年スピングラスのアナロジーで蛋白質のようなランダム系の創発構造が研究されており、ここで述べた偏見が取り払われる可能性もある）。

§ 5 蛋白分子系の構造と力（Ⅱ）-蛋白質集積体-

蛋白質はユニークな構造を取るため、それを一つの粒子と考え粒子間相互作用を定義することができる。実際自然は蛋白質間相互作用を蛋白質という特異な高次構造の上に作り出している。この相互作用は単純和がきくvan der Waals力において顕著で、蛋白質における特異的相互作用、いわゆる鍵と鍵穴による分子認識を生み出す。これ等は一般に近接力と考えられているが、疎水性相互作用等から考え意外に長距離力かも知れない。近年これらの力の距離依存性が実測されはじめて⁸⁾。分子間力をベースにした蛋白質粒子構造由来の力について表5のように分類した。また蛋白質間力から生まれた集積体の例を図1、図3に示した。

表5 蛋白質間相互作用と現象

相互作用の起源	相互作用の特性	現象
van der Waals力	粒子表面間力	蛋白質会合（重合）
静電力	電気2重層力	蛋白質脱会合
溶媒和	疎水斥力、水和力	膜融合
表面張力	横毛管力	2次元集積体

図1 蛋白質集積体の例

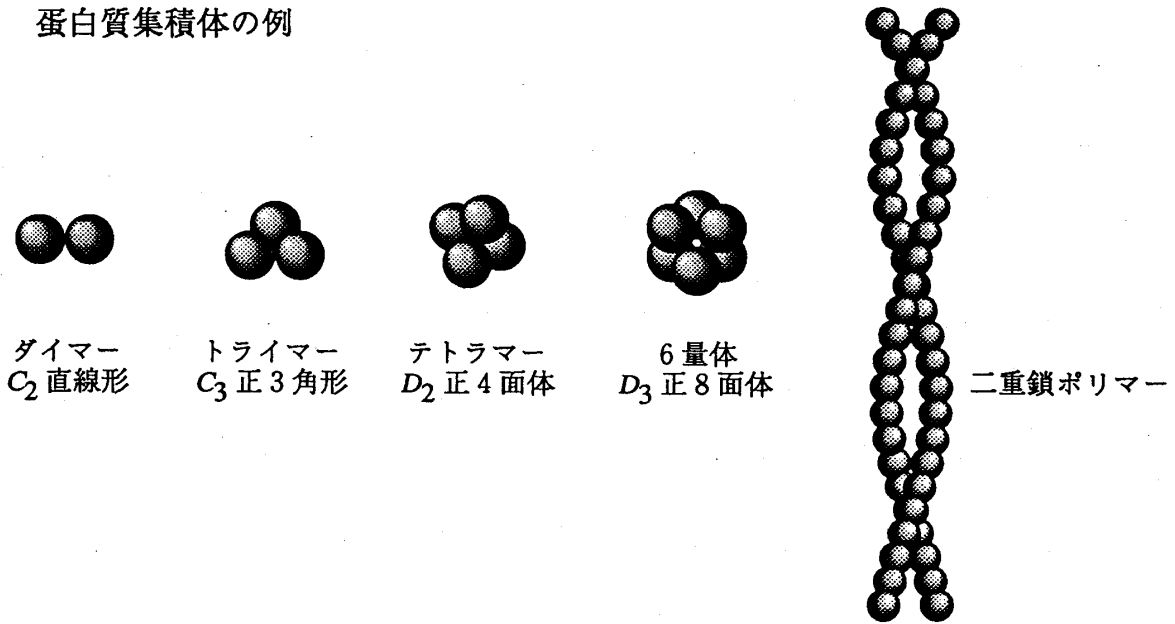
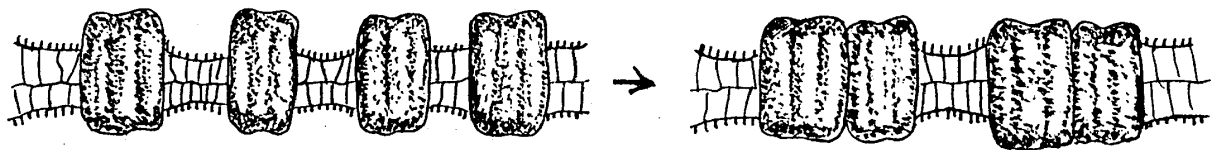


表5の中の横毛管力^{9, 22)}は蛋白集積(親技術事業団永山蛋白集積プロジェクト)の研究に見出された新しい力だが、例えば生体膜内の蛋白質の凝集制御が下図(図2)のような横毛管力により制御されている可能性がある。横毛管力は逆一乗則に従う遠達力で(但し1mm以下で)あり、蛋白質の近達力のみよりなっている集積化原理を越えるかもしれない。

図2 生体膜中に見られる蛋白質粒子間の凝集力(横毛管力)

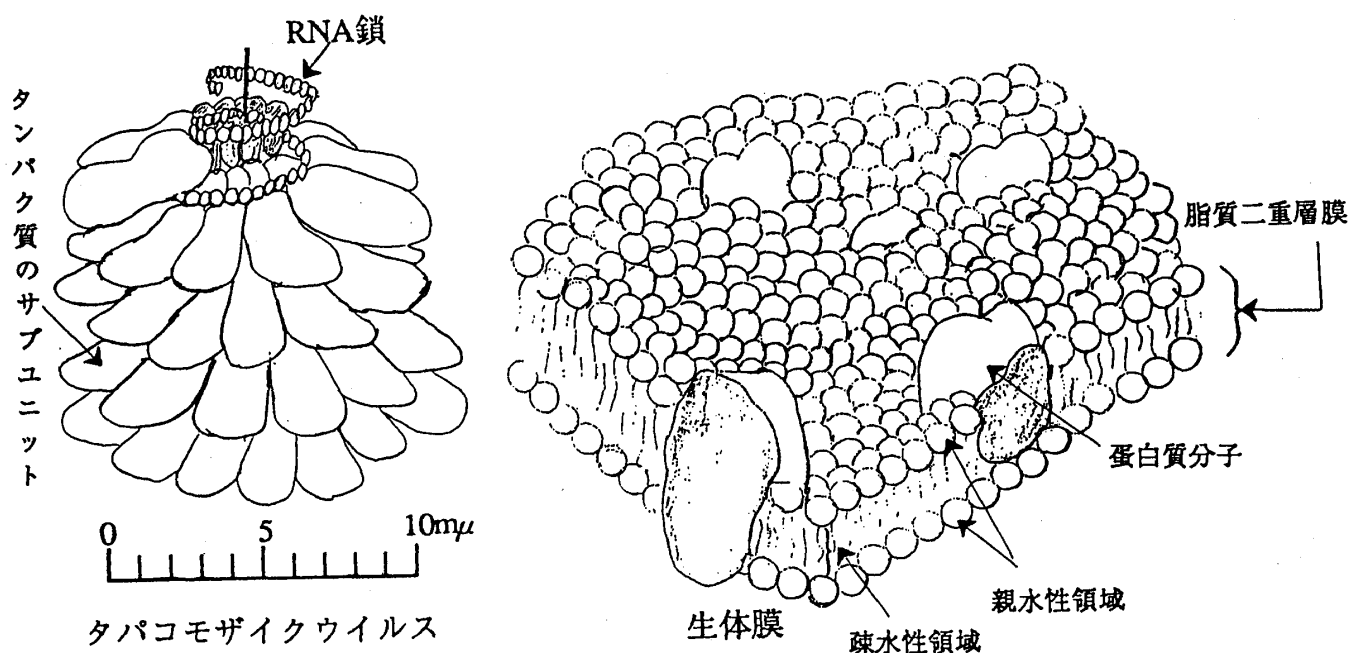


ところで現実には私達の体の中の蛋白質分子系は種々の蛋白質集積体を持っている。それらは以前述べたように階層的に大構造へと発展する。表6に大きさの階層を、また蛋白質集積体の上の構造の実例を図3に示した。

表6 蛋白質分子系の構造の階層性²³⁾

構 造	例
集積体 [小] ($3 \sim 10 \text{ nm}$)	ヘモグロビン、アロステリック酵素
集積体 [大] ($10 \text{ nm} \sim 1 \mu\text{m}$)	フェリチン、バクテリアのべん毛
蛋白質集積体の集積体 ($1 \sim 10 \mu\text{m}$)	筋肉、上皮
核酸+蛋白質集積体 ($10 \text{ nm} \sim 100 \text{ nm}$)	ウイルス、リボソーム
リン脂質+蛋白質集積体 ($10 \text{ nm} \sim 100 \mu\text{m}$)	生体膜

図3 ウイルス、生体膜の生体内構造



生物の形づくりに通ずるこうした蛋白質の集積をみると、同じ多体系でも物性物理の対象である金属、半導体結晶とだいぶ様子が違うのに気づくだろう。物理の中でこれに近い分野をしいて探せば金属、半導体の超微粒子ということになろうか。通常物質と生体物質のこの様相の差は一つには秩序の複雑さという質的な差である。そしてその質の差は結局蛋白質と言う特異な粒子が生体物質の構成単位であることに由来する。蛋白質を単純な粒子として扱ったのでは、蛋白質の会合、蛋白質の重合、蛋白質結晶化、ウイルス構造形成、更に細胞内器官等全ての現象に満足のいく理論が作れない。従って現在の蛋白質集積体の研究は蛋白質構造を前面に出しその形に由来した特異的な近接力を土台に極めて機械

的な説明が行われている。確かに蛋白質単体、集積体を分子機械²³⁾と捉える思考法は有効であり、それ自体が現在の分子生物学の発展を支えるパラダイムであった。しかし分子機械を作るのは人間が積み木を行うように作っているのではない。物理化学法則の働く自然という舞台、しかも我々の日常的スケールの百万分の一という微小の世界で行っているのである。その世界のモノ作りの仕組みこそが新しい物理の対象になるというのが本講義のもう一つの主旨である。

§ 6 “力”の階層

§ 2で述べた「2つの工学系」のアナロジーが有効性を発揮するのは特に生体の形づくり、モノづくりの仕組みを考える時である。およそ何か形あるものを作ろうとするなら、それが蛋白質集積体だろうと家であろうと4つの技術要件がいる。

- | | |
|---------|----------------------|
| 1.材料、素材 | …物質 (アミノ酸) |
| 2.動力、手 | …エネルギー (ATP)、器具 (酵素) |
| 3.設計図 | …情報 (DNA) |
| 4.空間、土地 | …環境 (細胞) |

現行の分子生物学、生化学はこの内1と3を蛋白質、DNAという形質として特に重要視する。そして蛋白質の特異構造と特異機能で全てを擬人化して一種のメタファーとして説明していく。物理の目から見ると2と4が忘れられているという不満が残る。更に§ 2の工学原理で説明した制御要件としての科学技術、自然法則(第一原理)の問題がある。例えば熱力学法則は多くの工学系における暗黙の前提である。これが細胞内構造、生物の形態形成について情報の流れだけの説明では満足できない理由である。以下現行のパラダイムを検証したい。

パラダイム I

- ①熱力学的に同等な構造から遺伝情報による選択：遺伝子一元論
- ②特定環境における熱力学的決定

①はすでに述べた物理外の要因であり、いわば境界条件にあたる。例えば蛋白質の可能な構造は先に述べたように莫大であるが、それらは熱力学的には同等の確からしさで作り得る。DNAの情報を得て初めて一つが確定する。②は§ 4で述べたAnfinsen dogmaと同等であり、蛋白質の場合一次構造→三次構造の構造生成を保証する。莫大な数の可能性(構造の)を高速で試しつつ、急速にポテンシャル面を下っていくAnfinsen dogmaのイメージは分子レベルのモノ作りとして強力なものがある。熱力学、統計力学では背後にある分子間、粒子間の力学的相互作用、ポテンシャルがどんなものであるかにとらわれず一般論を

展開できる。そして多くの試行過程を fluctuation, diffusion and collision で説明していく。

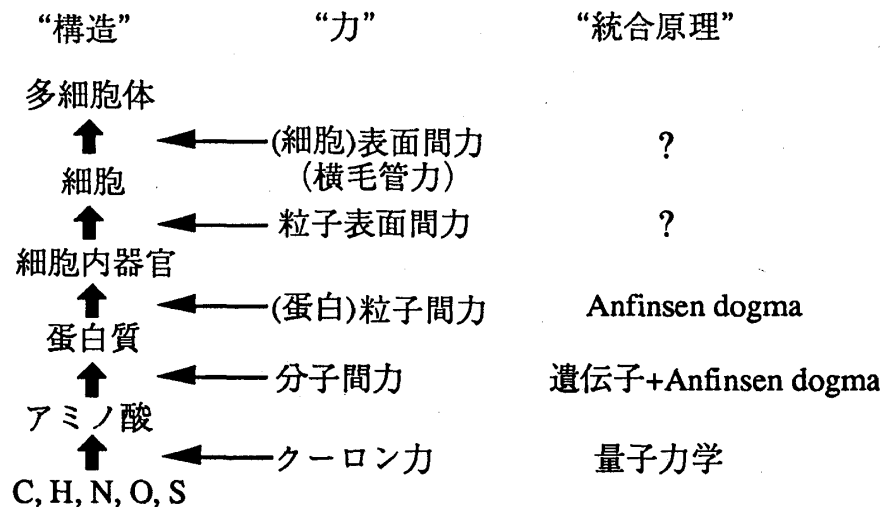
このパラダイム I を前提に現在生物研究者の多くは分子レベル、細胞レベルの形態形成が全て蛋白質の特異的近接力（接触力）をもとにした一種の化学反応として行われると考えている。

複雑な構造を持った私達の体及び体の動きが、全てゾル様の細胞内で進行する拡散過程と 10 Å 程度の到達距離しか持たない近接力で支えられているのであろうか。人間世界における等身大の工学世界では大きな構造物は個体の剛性（rigidity）で支えられるというのが常識である。蛋白質から体へと 100 万倍のスケールアップをする時に、構造の最小ユニットが rigidity を持たないとすれば最終形態は液体以外にないだろう。蛋白質→細胞→多細胞→個体という構造階層は、たぶん各スケールでの個性の獲得、P.Anderson の主張する generalized rigidity で特徴づけられるはずである²⁴⁾。そしてこの個性獲得の背後に各階層を統合化（単体化）する“力”が存在するはずである。この“力”の中味を明らかにすることが物理的アプローチの重要な役割と考える。次にこの観点に立ったパラダイム II を考えて見よう。

パラダイム II

- ①各階層における個性統合化：単体性
- ②個性統合化原理の解明

①についてはモノ作りの必要要件として遺伝子を必要とする。しかし統合化にかかわる他の要因（環境等）も重視するので遺伝子一元論ではない。統合化原理についてはアミノ酸から蛋白質単体、蛋白質集積体への移行については Anfinsen dogma でよいだろう。しかし分子機械の動作原理や細胞の構成原理はまだ未知数といってよい。図式化すると次のようになるだろう。



生物の構造の複雑さは結局各構造階層レベルに創発された“力”により維持されているというのが本講義の基本理念であった。ここで“力”を広い意味で“相互作用”と呼んでもよい。しかし相互作用や関係性等のように定量的概念からだんだん離れた自然言語を現象の記述に用いると、結局生物学、生化学の多くは教科書に見られる擬人化された説明法に陥る。“力”を物理学のワク内で特定し、定量化すること、その上で凝縮系で行われている種々の多体系の扱いを応用し、各階層の統合化原理の中味を明確にすることこれが新しい生物の物理の未来を切り拓くと確信している。

文献

1. M.アイゲン、R.ヴィンクラー (寺本他訳)、「自然とゲーム」、東京化学同人(1981)
2. 伏見譲、蛋白質核酸酵素、38, 1338(1993)
「進化分子工学による超分子の適応設計」
3. E.スコフェニル (堀内、安孫子訳)、「アンチ・チャンス」みすず書房(1984).
4. F. E. Yates ed., "Self-Organizing Systems-The Emergence of Order", Plenum, N.Y.(1987)
5. a. P. W. Anderson, Phys. Today(June), 9 (1992)
b. Complexity 特集、New Scientist(Feb. 6), Supplement(1993)
6. 永山国昭、生物物理、32, 335(1992)
「究極の生物物理」
7. E. Schrödinger (岡、鎖目訳)、「生命とは何か-物理的に見た生細胞-」
(第二版)、岩波新書(1975)
8. J. N. イスラエラチヴィリ (近藤、大島訳)、「分子間力と表面力」(第一版)
マグロウヒル(1991)
9. 永山国昭、物理学会誌、47, 582,(1992)
10. H. R. Pagels, Phys. Today(Jan), 97(1985)
"Is the irreversibility we see a fundamental property of nature?"
11. H. R. マトラーナ、F. J. ヴァレラ (河本英夫訳)
「オートポイエーシス」、国文社(1991)
12. T. E. Creighton, "Proteins", (2nd Ed.), Freeman(1993)
13. C. J. Epstein, R. F. Goldberger and C. B. Anfinsen, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 27, 439(1963)
14. G. O. Fasman ed., "Prediction of Protein Structure and the Principles of Protein Conformation", Plenum(1989)
15. G. Nemethy, M. S. Pottle and H. A. Scheraga, J. Phys. Chem., 87, 1883(1983)
16. B. R. Brooks et al., J. Comput. Chem. 4, 187(1983)
17. S. J. Weiner, P. A. Kollman, D. T. Nguyen and D. A. Case, J. Comput. Chem. 7, 230(1986)
18. M. Oobatake and T. Ooi, Prog. Biophys, Mol. Biol. 59, 237(1992)
19. 江口至洋、「タンパク質工学の物理化学的基礎」、共立出版(1991)
20. 赤坂一之編、「タンパク質研究の最前線」第2章 (西川建)、さんえい出版(1991)
21. 油谷克英、中村春木、「蛋白質工学」、朝倉書店(1991)
22. P. Kralchevsky and K. Nagayama, Langmuir, inpress
23. 大沢文夫、寺本英編、「生命の物理」、岩波書店(1972)
24. P.W. Anderson (松原武生訳)、「凝縮系物理学の基本概念」、吉岡書店(1985)